

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-18550- -6	FECHA: 2014-05-29 11:33:49
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 12-18550- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6369
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2010/062329				
Fecha de Presentación Internacional	24/08/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 12-018550-00000-0000	2/febrero/2012
Reivindicaciones:	Radicado No. 12-018550-00000-0000	2/febrero/2012
	Radicado No. 12-018550-00005-0000	16/abril/2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 12-018550-00005-0000	16/abril/2014
Prioridad:	EP09168685.7	26/agosto/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 12-018550-00005-0000) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

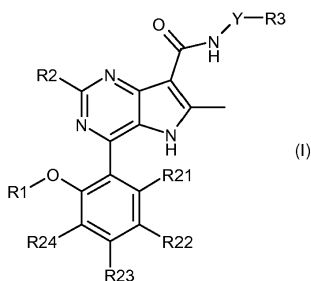
4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 12-018550-00005-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “4-(2-ALCOXIFENIL)-6-METIL-PIRROLO-[3,2-D]PIRIMIDINA-7-CARBOXAMIDAS” (modificado en el Radicado No. 12-018550-00005-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar compuestos alternativos inhibidores de fosfodiesterasa V.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidina de fórmula (I) sustituidos en posición 7 por carboxamida y en posición 4 por fenilo sustituido:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/519, A61P11/00, C07D487/04.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión debido a que abarca un número ilimitado de agentes para los cuales no existe información en la solicitud que permita evidenciar que todos ellos son una solución al problema técnico planteado a pesar de la elevada variabilidad estructural reclamada, por lo anterior se invita a la solicitante a hacer una generalización racional del significado de los sustituyentes R3 y R4 con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada.

De acuerdo con la divulgación contenida en la solicitud se encuentra que los sustituyentes sustentados en la solicitud son para R2, R4 y R5 son:

Radicales	Ejemplos divulgados
-C(O)NH-Y-R3 (posición 7 del anillo), donde R4 y R5 son sustituyentes de R3	Etil, metil, carbonil-amino-ciclohexil, carbonil-amino-pirrolidina, carbonil-amino-4-hidroxi-pirrolidina, carbonil-amino-piperidina,

	carbonil-amino-3-hidroxi-pirrolidina, carbonil-amino-3-hidroxi-piperidina, carboxamida (Ejs. específicos de síntesis 1 a 1049 Pág. 546 en adelante)
--	--

La reivindicación 11 no es clara ni concisa, cuando se reclama una composición conformada por un compuesto de las reivindicaciones 1 a 19 en combinación con “por lo menos un agente terapéutico”. Primero el término al menos es impreciso y segundo el agente terapéutico se encuentra definido por su acción farmacológica y no por un compuesto específico, lo cual da lugar a un número indefinido de composiciones que no encuentra sustento en la descripción.

Se recuerda al solicitante que las composiciones se deben definir por componentes específicos y/o sus proporciones y deben estar sustentadas en la descripción.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 26 de agosto de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0194350	“6-phenylpyrrolopyrimidinedione derivatives”	13/Diciembre/2001
D3	EP1634883	“2-substituted phenyl-5,7-dialkyl-3,7-dihydropyrrole[2,3-d]pyrimidine-4-one derivatives, the preparation and the pharmaceutical use thereof”	15/marzo/2006
D4	CO10-71529	“Pirrolpirimidincarboxamidas”	Fecha de radicación Nacional: 15/junio/2010

El documento D1¹ divulga 6-fenilpirrolpirimidinas de la fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores específicos y selectivos de las GMP cíclicas de tipo PDE5. (Resumen).

El documento D3² divulga compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de la disfunción sexual debido a que presentan actividad sobre la fosfolipasa 5 (cGMP PDE5). (Resumen).

El documento D4³ da a conocer compuestos derivados de la fórmula (I):

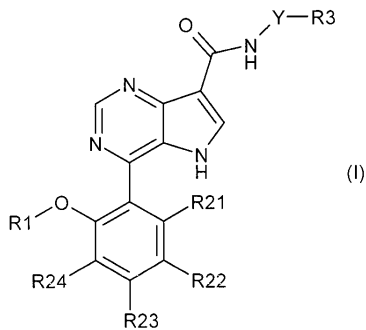
1[] [http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo0194350&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

compact=false&PN=wo0194350&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

2[] [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060315&CC=EP&NR=1634883A1&K)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060315&CC=EP&NR=1634883A1&K C=A1

3[] <http://serviciospub.sic.gov.co/Sic2/Tramites/Radicacion/Radicacion/Consultas/ConsultaRadicacion.php>



7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)

Características esenciales	D4
Compuesto de fórmula (I): (I)	Un derivado de fórmula (I): (I) (Reivindicación 1)
R1 es cicloalquilo -CH2-cicloalquilo C3-4	R1 es -CH2-cicloalquilo-C3-6
R2 es hidrógeno o metilo	hidrógeno
R21 es hidrógeno o flúor	R21 es hidrógeno
R22 es hidrógeno, halógeno, alquilo 1-4C, alcoxi 1-2C, fluoroalcoxi 1-4C, alquilo -C(O)-1-2C o fluoroalquilo 1-2C, o R21 y R22 se combinan para formar un grupo -O-CH2-O-,	R22 es hidrógeno, halógeno, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, fluoroalcoxi 1-4C, alquilo -C(O)-1-2C o fluoroalquilo 1-4C, o R21 y R22 se combinan para formar un grupo -O-CH2-O-,
R23 es hidrógeno, halógeno, alcoxi 1-2C	R23 es hidrógeno, halógeno, alcoxi 1-4C
R24 es hidrógeno	R24 es hidrógeno
Y es -(CH2)n-	Y es -(CH2)n-
n es 0	n es 0
R3 es un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, dicho anillo heterocíclico se sustituye por R4 en opcionalmente por dicho átomo de nitrógeno un sustituyente R5 en y se sustituye dicho anillo heterocíclico, o un grupo ciclohexilo o ciclopentilo sustituido por R6 y opcionalmente sustituido por R6I,	R3 es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por R4 o un grupo cicloalquilo -C3-6 sustituido con R6,
R4 es -C(O)-alquilo 1-4C, en el que el grupo alquilo 1-4C se sustituye opcionalmente por R41, o -C(O)-O-alquilo 1-4C,	R4 es -C(O)-alquilo 1-4C, en el que el grupo alquilo 1-4C esta opcionalmente sustituido por R41, o -C(O)-O-alquilo 1-4C,
R41 es alcoxi 1-4C o hidroxí,	R41 es alcoxi 1-4C o hidroxí,
R6 es -NH-C(O)-R7, flúor, hidroxí o NH2,	R6 es -NH-C(O)-R7 o NH2,
R7 es alquilo 1-4C, que se .sustituye opcionalmente	R7 es alquilo 1-4C, que se .sustituye opcionalmente

por R7I, o alcoxi I-4C,	por R71, o alcoxi 1-4C,
R71 es alcoxi 1-4C o hidroxí,	R71 es alcoxi 1-4C o hidroxí,
Una sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto o una sal del mismo	Una sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto

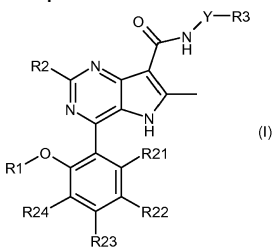
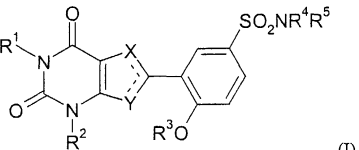
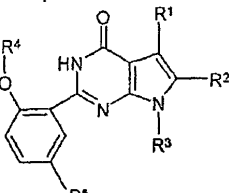
De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el (los) documento(s) D4, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

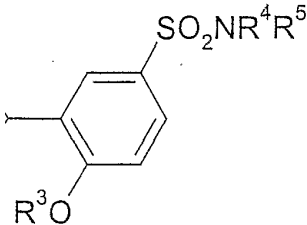
Por su parte, las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que haga nuevo los compuestos de la reivindicación 1, por lo tanto, tampoco cumplen con lo establecido en el mencionado artículo 16 de la Decisión 486.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I):

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Compuestos de fórmula (I)  (I)	Compuestos de fórmula (I)  (I) (Reivindicación 1, Págs. 62 y 63)	Compuestos de la fórmula (I):  (Reivindicación 1, Págs. 23 y 24)
Posición 7 es Y-R3 donde Y es $-(CH_2)_n$ donde n es 0 ó 1 y donde R3 es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por R4 y/o por uno o dos sustituyentes R5, o un grupo cicloalquilo C3-6 sustituido por R6 y opcionalmente sustituido por R61. R4 es $-C(O)-H$, $-C(O)-$alquilo C1-4, en donde alquilo C1-4 se sustituye por R41, $-C(O)-$cicloalquilo C3-6, en donde el grupo cicloalquilo C3-6 está opcionalmente sustituido por R42, o $-C(O)-O-$alquilo C1-4, en donde el grupo alquilo C1-4 está opcionalmente sustituido por R43. R41 es alcoxi C1-4, hidroxilo R42 es alcoxi C1-4, hidroxilo R43 es alcoxi C1-4, hidroxilo R5 es alcoxilo C1-4, halógeno, alquilo C1-4, hidroxilo. Si dos	-X-C-Y es $-NH-C=C(R_6)-$ y $-C(R_6)=C-NH-$, donde R6 es $-H$ o halógeno, nitro o alcoxycarbonilo o alquilcarbamoil.	R1 es H, alquilo C1-4, cadena alquílica C1-4 halogenada, alquenoilo C2-C6, alquinilo C2-C4, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, donde cada uno de estos grupos puede estar sustituido por CONR5R6, donde R5 es H, alquilo C1-C4, $-OH$, NR6R7, CN, CONR6R7 o CO2R8. R6 es H, alquilo C1-4 o R6 y R7 forman juntos un anillo de pirrolinil, piperidil, morfolinil o imidazolil.

sustituyentes R5 están presentes, éstos son idénticos y están unidos al mismo átomo de carbono y son seleccionados de halógeno o alquilo C1-4 o conjuntamente con el átomo de carbono, al cual se encuentran unidos, forman un anillo ciclopropano unido a espiro. R6 es –NH-C(O)-R7, -C(O)-NR8R9, halógeno, hidroxilo o NH2.		
Posición 6 es -CH3		R2 es H, alquilo C1-3.
Posición 2 es R2 que significa –H o alquilo C1-4	R1 es –H, alquilo sustituido por –OH, alcoxi, alquiltio, amino.	No menciona
Posición 4 presenta un fenilo sustituido en posición 2 por R1-O donde R1 es –CH2-cicloalquilo C3-6 o alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por R11 y R11 es alcoxilo C1-4 o hidroxilo.	R2 es –H, alquilo sustituido o no sustituido por uno o más –OH, alcoxi, alquiltio, amino, mono o dialquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo o un –(CH2)n-R7, donde n es un entero de 0 a 4 y R7 es un grupo cicloalquilo o fenilo el cual puede estar sustituido por uno o más halógenos, alquilo, hidroxilo, alquilendioxo, alcoxi, amino, mono o dialquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo.	
R7 es –H, alquilo C1-4 R8 es –H R9 es alquilo C1-4	No menciona	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga 6-fenilpirrolopirimidin-2,4-dionas de la fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores específicos y selectivos de las GMP cíclicas de tipo PDE5.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en que el núcleo de los compuestos reclamados es de pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo, mientras que en el caso del documento corresponde a pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4-dionas sustituidas en posición 6 por 3-fenil-sulfonilamidas.

El efecto técnico que se origina al diseñar pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo y en posición 7 por carboxamidas es que se produce la inhibición de la fosfodiesterasa PDE5 con el fin de alterar la presión sanguínea arterial y su efecto sobre CGMP y la guanilato ciclasa, así como de la producción de TNF inducida por LPS.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo diseñar inhibidores duales de PDE4/5 alternativos para tratar o

prevenir enfermedades agudas o crónicas de las vías respiratorias como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, entre otras.

Sin embargo, el documento D3 divulga compuestos 3,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-4-onas para el tratamiento de enfermedades mediadas por fosfodiesterasa 5 (cGMP PDE5), específicamente disfunción eréctil. El documento contempla la posibilidad de obtener compuestos sustituidos en posición 2 por un anillo de 2-fenil-oxi-alquilo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación para diseñar compuestos alternativos que conserven el núcleo de pirrolo[2,3-d]pirimidina como lo divulga el documento D1, y de introducir sustituyentes tipo 2-fenil-oxi-alquilo como sustituyentes del anillo de seis miembros como lo divulga el documento D3 para el tratamiento de enfermedades mediadas por la fosfodiesterasa V como: disfunción eréctil e hipertensión pulmonar, asma, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 11 no divulgan elementos característicos adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0194350	1 – 11	Nivel inventivo
D3	EP1634883	1 – 11	Nivel inventivo
D4	CO10-71529	1 – 11	Novedad

9. Respuesta a los argumentos de la solicitante

En respuesta al requerimiento realizado por esta Superintendencia, la sociedad solicitante presenta tablas comparativas entre las estructuras divulgadas en las anterioridades D1, D2 y D3 con respecto a los compuestos de la presente solicitud e indica que la tabla muestra que las estructuras de la presente solicitud y del documento D1 no tienen casi nada en común. Aunque a primera vista las estructuras de D1 D2 y D3 corresponden a un núcleo de anillo pirrolo-[3.2-d]pirimidina, el sistema de anillo del documento D1 de hecho es un anillo 1,S-dihidro-pirrolo-[3,2-d]pirimidina-2,4-diona. Las diferencias más relevantes se muestran en las posiciones de anillo 4 y 7.

Agrega la solicitante que el sistema de anillo del documento D2 de hecho es un anillo 1,5-dihidro-pirrolo-[3,2-d]pirimidina-2,4-diona. De este modo, se dan las principales diferencias en las posiciones de anillo 1, 2, 3 y 4. Adicionalmente, los compuestos del documento D2 son inhibidores MMP13, y no inhibidores de fosfodiesterasa 5 (o 4/5). Por otra parte, los compuestos de la fórmula V, que han sido mencionado por el Examinador incluso son estructuralmente más diferentes que los compuestos de la fórmula X indicados anteriormente, debido a que los compuestos de la fórmula V no son 1,5-dihidro-pirrolo-[3,2-d]pirimidina-2,4-dionas, sino 1,5-dihidro-pirrolo- [2,3-d]pirimidina2,4- dionas.

En cuanto tiene que ver con en el documento D3 la solicitante indica que se observa un sistema de anillo 3,7-dihidro-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-4-ona. Adicionalmente, por lo menos en las posiciones 2 y 4 diferencias principales en los

sustituyentes. Consecuentemente, las estructuras son completamente diferentes y no hay sugerencia alguna para modificarla con el fin de llegar a los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, para la combinación de los documentos D1 y D3, tanto las estructuras descritas en el documento D1 así como también las estructuras descritas en el documento D3 muestran mayores diferencias con las estructuras reivindicadas en la presente solicitud. También, incluso si el experto en la técnica combina alguna de las características estructurales descritas en el documento D1 con alguna de las características estructurales descritas en el documento D3, no podría llegar a las estructuras reivindicadas en la presente solicitud.

Con respecto a los argumentos presentados por la solicitante esta Superintendencia encuentra que si bien existen diferencias estructurales entre los compuesto divulgados en las anterioridades D1 y D3 frente a los agentes reivindicados en la presente solicitud, es preciso aclarar que la evaluación del nivel inventivo involucra una visión global del estado de la técnica en conjunto y no de manera individual como lo realiza la solicitante. Ahora bien, como se indicó en el estudio de nivel inventivo, el efecto técnico que se origina al diseñar pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo y en posición 7 por carboxamidas es que se produce la inhibición de la fosfodiesterasa PDE5 con el fin de alterar la presión sanguínea arterial y su efecto sobre CGMP y la guanilato ciclasa, así como de la producción de TNF inducida por LPS. Sin embargo, a pesar de la actividad evidenciada, los compuestos de la presente solicitud, no poseen un efecto técnico inesperado o sorprendente, toda vez que el estado de la técnica divulgaba de manera previa que los derivados de pirrolo-[3.2-d]pirimidina como los dados a conocer en D1 y D3 son activos como moduladores de los receptores PDE V lo que le sugiere a la persona versada en la materia fundamentarse en el uso de este grupo farmacofórico con la finalidad de obtener compuestos alternativos a los divulgados en el estado del arte. Igualmente, el documento D3 enseña la posibilidad de obtener compuestos sustituidos en posición 2 por un anillo de 2-fenil-oxi-alquilo y en la posición 7 puede estar presente una carboxamida. De lo anterior se puede concluir que los compuestos reivindicados se derivan de manera evidente de la información que en conjunto ofrecen las anterioridades D1 y D3 y por lo tanto son una alternativa que soluciona el mismo problema resuelto por el estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-06-03

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo